

PCT/JP 03/07189

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

06.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 6月 7日

出願番号  
Application Number: 特願2002-166868  
[ST. 10/C]: [JP 2002-166868]

REC'D 25 JUL 2003

WIPO PCT

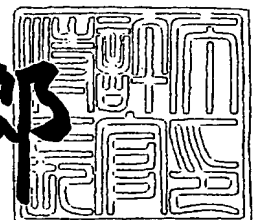
出願人  
Applicant(s): 理化学研究所

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3054663

【書類名】 特許願

【整理番号】 P-9925

【提出日】 平成14年 6月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/00 ADU

【発明の名称】 抗腫瘍活性を有する新規化合物、およびその製造方法

【請求項の数】 6

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内

【氏名】 長田 裕之

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所内

【氏名】 掛谷 秀昭

【発明者】

【住所又は居所】 東京都新宿区新小川町9-10-704

【氏名】 林 雄二郎

【特許出願人】

【識別番号】 000006792

【氏名又は名称】 理化学研究所

【代理人】

【識別番号】 100089244

【弁理士】

【氏名又は名称】 遠山 勉

【選任した代理人】

【識別番号】 100090516

【弁理士】

【氏名又は名称】 松倉 秀実

【選任した代理人】

【識別番号】 100100549

【弁理士】

【氏名又は名称】 川口 嘉之

【連絡先】 0 3 - 3 6 6 9 - 6 5 7 1

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012092

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

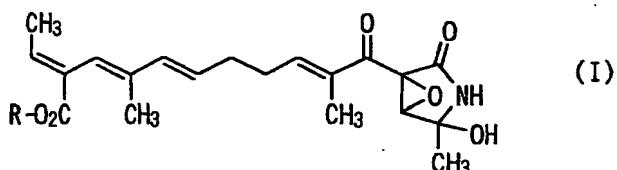
【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗腫瘍活性を有する新規化合物、およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 以下の一般式 (I) :

【化 1】



(式中、Rは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表す。)で表される化合物。

【請求項 2】 一般式 (I) 中、Rが炭素数 1 から 6 個の直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】 一般式 (I) 中、Rがtert-ブチル基である請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】 1) テトラヒドロピラン-2-オールを (エトキシカルボニルエチリデン) トリフェニルホスホランと反応させ、

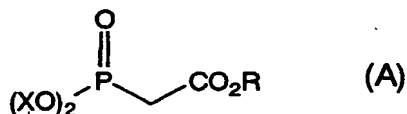
2) 1) の反応産物を、塩基存在下にtert-ブチルジメチルシリルクロリドと反応させ、

3) 2) の反応産物を、水素化ジイソブチルアルミニウムで還元し、

4) 3) の反応産物を、酸化剤で酸化し、

5) 4) の反応産物を、塩基存在下に、以下の一般式 (A)

【化 2】



(式中、RおよびXは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表す。)

で表されるジアルキルホスホノ酢酸エステルと反応させ、

6) 5) の反応産物を、塩基およびアセトアルデヒドと混合し、

- 7) 6) の反応産物を、塩基およびメシル化剤と混合し、さらにダブシルクロリドと混合し、
- 8) 7) の反応産物を、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリドと混合し、
- 9) 8) の反応産物を、酸化剤と混合し、
- 10) 9) の反応産物を、塩基存在下に2-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオン酸メチルエステルと反応させ、
- 11) 10) の反応産物を、塩基存在下にアセトニトリルと反応させ、
- 12) 11) の反応産物を、アンモニウム塩存在下に(S)-2-トリエチルシロキシプロパナールと反応させ、
- 13) 12) の反応産物を、塩基存在下にトリチルペルオキシドと反応させ、
- 14) 13) の反応産物を、ホウフッ化リチウムと混合し、
- 15) 14) の反応産物を、有機溶媒を展開液とする薄層クロマトグラフィーにより展開精製し、アンモニア水と混合し、
- 16) 15) の反応産物を、塩基と混合する、
- ことを特徴とする、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物の製造方法。

【請求項5】請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含む医薬。

【請求項6】抗腫瘍剤である請求項5に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗腫瘍活性を有する新規化合物、その製造方法、それを有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

外科療法や放射線療法と並んで、癌化学療法が「癌の治療法」において果たす比重は高い。1940年代にナイトロジェンマスタード関連化合物が抗腫瘍剤として臨床使用されたのをはじめとして現在までの約60年の間にさまざまな種類の抗腫瘍剤が開発されている。しかしながら、臨床使用されている抗腫瘍剤には問題点

が存在し、このような問題点としては、副作用、獲得耐性細胞の出現などが挙げられる。化学物質の生物活性は、その化学構造に依存するところが大きく、抗腫瘍剤として適する、抗腫瘍活性を有する新規な化合物に対しては、不断の希求があるといえる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の希求に応えるものであり、抗腫瘍活性を有する新規化合物、その製造方法、それを有効成分とする抗腫瘍剤の提供を課題とする。

【0004】

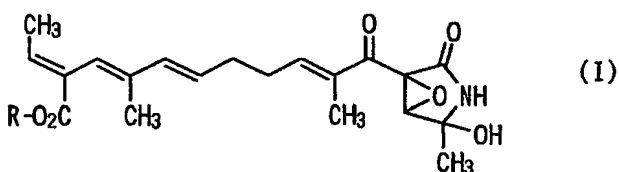
【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記課題の解決のために鋭意検討した結果、抗腫瘍活性を有する新規化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、以下の一般式 (I)

【0005】

【化3】

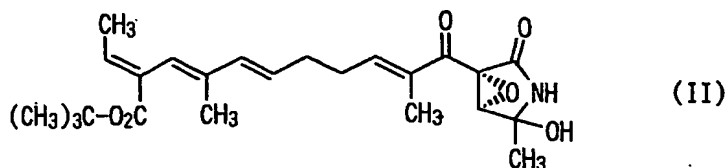


【0006】

(式中、Rは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表す。)で表される新規化合物を提供するものである。本発明の好ましい形態は、一般式 (I) 中、R が炭素数 1 から 6 個の直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基である化合物である。本発明の好ましい一形態は、以下の式 (II)

【0007】

【化4】



【0 0 0 8】

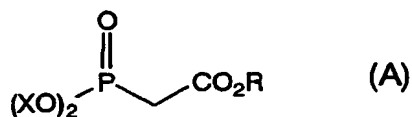
で表される新規化合物である。

また、本発明は、

- 1) テトラヒドロピラン-2-オールを (エトキシカルボニルエチリデン) トリフェニルホスホランと反応させ、
- 2) 1) の反応産物を、塩基存在下にtert-ブチルジメチルシリルクロリドと反応させ、
- 3) 2) の反応産物を、水素化ジイソブチルアルミニウムで還元し、
- 4) 3) の反応産物を、酸化剤で酸化し、
- 5) 4) の反応産物を、塩基存在下に、以下の一般式 (A)

【0 0 0 9】

【化5】



**【0 0 1 0】**

(式中、RおよびXは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表す。)

で表されるジアルキルホスホノ酢酸エステルと反応させ、

- 6) 5) の反応産物を、塩基およびアセトアルデヒドと混合し、
- 7) 6) の反応産物を、塩基およびメシル化剤と混合し、さらにダブシルクロリドと混合し、
- 8) 7) の反応産物を、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリドと混合し、
- 9) 8) の反応産物を、酸化剤と混合し、
- 10) 9) の反応産物を、塩基存在下に2-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオ

ン酸メチルエステルと反応させ、

11) 10) の反応産物を、塩基存在下にアセトニトリルと反応させ、

12) 11) の反応産物を、アンモニウム塩存在下に(S)-2-トリエチルシロキシプロパナールと反応させ、

13) 12) の反応産物を、塩基存在下にトリチルペルオキシドと反応させ、

14) 13) の反応産物を、ホウフッ化リチウムと混合し、

15) 14) の反応産物を、有機溶媒を展開液とする薄層クロマトグラフィーにより展開精製し、アンモニア水と混合し、

16) 15) の反応産物を、塩基と混合する、ことを特徴とする、一般式 (I) で表される化合物の製造方法を提供するものである。

本発明はさらに一般式 (I) で表される新規化合物を有効成分とする医薬を提供するものであり、好ましい形態としては、該医薬は抗腫瘍剤である。

#### 【0011】

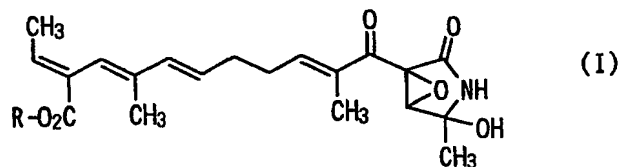
#### 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の化合物は、以下の一般式 (I) :

#### 【0012】

#### 【化6】



#### 【0013】

(式中、Rは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表す。)で表される化合物である。

式中、Rは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表すが、好ましくは、炭素数1から6個の直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基、より好ましくは直鎖状または分岐鎖状の炭素数が1から6個のアルキル基を用いることができる。より具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-



ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、又はn-ヘキシル基などを用いることができ、好ましくはtert-ブチル基を用いることができる。

#### 【0014】

一般式 (I) で表される本発明の化合物は複数の不斉炭素を有しており、また置換基の種類によりさらに1個以上の不斉炭素を有する場合がある。これらの不斉炭素に基づく光学異性体またはジアステレオマーなどの立体異性体が存在するが、本発明の範囲には純粋な形態の立体異性体のほか、任意の立体異性体の混合物またはラセミ体などが包含される。また、本発明の化合物はオレフィン性の二重結合を有し、二重結合に基づく幾何異性体が存在するが、純粋な形態の幾何異性体のほか、任意の幾何異性体の混合物も本発明の範囲に包含される。さらに、本発明の化合物は互変異性体として存在する可能性もあるが、任意の互変異性体またはそれらの混合物も本発明の範囲に包含される。本発明の化合物は、その一形態として任意の結晶形として存在することができ、水和物または溶媒和物として存在することもできる。また、本発明の化合物は別の形態として、薬学的に許容される塩として存在することもできる。各形態は使用目的に従って、常法により好ましい形態に変換することができる。これらの物質がいずれも本発明の範囲に包含されることはいうまでもない。

#### 【0015】

本発明の製造方法は一般式 (I) で表される化合物の製造方法である。

本発明化合物の製造方法としては、例えば、以下に示す合成スキーム1で表される経路が好ましいが、この限りではない。合成スキーム1に示される反応経路において使用される酸、塩基、触媒、溶媒、反応温度、反応時間などは通常よく知られる有機合成手法に基づいて、適宜変更することができ、このような変更を含む方法も本発明の製造方法の範囲に属する。さらに、合成スキーム1における化合物6から7への変換過程のWittig (ウィッティヒ) 反応において使用するホスホノアセタートのt-ブチル基部分を目的とする一般式 (I) で表される化合物に応じて適当な置換基に置き換えることにより対応する一般式 (I) で表される化合物を製造できる。

【化7】



以下、合成スキーム 1 における略号の説明をする。

出証特 2 0 0 3 - 3 0 5 4 6 6 3

DIBAL-H: 水素化ジイソブチルアルミニウム (diisobutylaluminium hydride)

DMSO: ジメチルスルホキシド (dimethylsulfoxide)

NET<sub>3</sub>: トリエチルアミン (triethylamine)

HMPA: ヘキサメチルホスフィルアミド (hexamethylphosphoramide)

MsCl: メシルクロリド (mesylchloride)

DABCO: ダブシルクロリド (4-ジメチルアミノアザベンゼン-4'-スルホニルクロリド) (dabsyl chloride(4-(dimethylamino)azobenzene-4'sulfonyl chloride))

n-BuLi: n-ブチルリチウム (n-butyllithium)

TES: トリエチルシリル (triethylsilyl)

TrOOH: トリチルペルオキシド (tritylperoxide)

AcOH: 酢酸

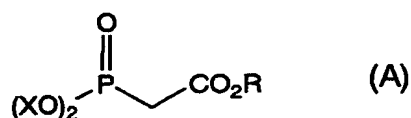
TLC: 薄層クロマトグラフィー (thin-layer chromatography)

#### 【0018】

なお、合成スキーム 1 における化合物 7 の製造に用いられるジアルキルホスホノ酢酸の種々のエステル (化合物 (A)) は、以下の一般式 (A) に表される。

#### 【0019】

#### 【化 8】



#### 【0020】

(式中、R および X は、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表す。)

好ましい R は前記のとおりである。また、X は直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表し、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、又はイソブチル基であり、このうち、より好ましくはメチル基又はエチル基である。

化合物 (A) は、例えば、以下のようにして合成することができる。

2-ブロモプロパン酸の種々のエステル (エステルとしては直鎖状のエステル

、分岐状のエステル、又は環状のエステルなど、より具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、又は*n*-ヘキシルエステルなど) に等モル量のトリアルキルホスファイト (アルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、又はイソブチルなどが挙げられるが、メチル又はエチルが望ましい) を加える。さらに場合により溶媒を加え、加熱・攪拌する。溶媒は用いなくてもよいが、用いる場合はクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、THF (テトラヒドロフラン) などのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族性溶媒などが望ましい。加熱温度は50℃から250℃の範囲が望ましく、攪拌時間は10分から10時間が望ましい。精製はそのまま減圧蒸留を行うか、あるいはシリカゲルクロマトグラフィーなどにより精製する。

なお、例えば、2-ブロモプロパン酸の種々のエステルは2-ブロモプロパノイルクロリドあるいは2-ブロモプロパノイルブロミドと対応するアルコールを三級アミン存在下攪拌することにより、得られる。

#### 【0021】

ジアルキルホスホノ酢酸の種々のエステルのうち、*tert*-ブチルジエチルホスホノアセタートを、例えば、以下のようにして得ることができる。

*t*-ブチル-2-ブロモプロパナート (27.3g) にトリエチルホスファイト (24cc) を加え、160℃で20分攪拌する。減圧蒸留を行い、*tert*-ブチルジエチルホスホノアセタート (32g) (91%) を得る。

#### 【0022】

合成スキーム1における化合物7は、次のようにして合成することができる。

水素化ナトリウム (水素化ナトリウムに限定されるものではなく、例えば、ブチルリチウム、水素化カリウムなども用いることができる) に有機溶媒 (望ましくはTHF、ジエチルエーテル、DME (エチレングリコールジメチルエーテル) などであるがこれらに限定されるものではない) を加え、この溶液にジアルキルホスホノ酢酸の種々のエステル (エステルとしては直鎖状のエステル、分岐状のエステル、又は環状のエステルなど、より具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル

、又はn-ヘキシルエステルなど)を加え、攪拌する。加える温度は-20℃から60℃の範囲が望ましく、反応時間は塩基、溶媒の種類によって変わるが、10分から3時間が望ましい。この溶液に化合物6を有機溶媒に溶かしたものを加え、攪拌する。化合物6を溶かす有機溶媒は、望ましくはTHF、ジエチルエーテル、DMEなどであるがこれらに限定されるものではない。加える温度および攪拌する温度は-20℃から60℃の範囲が望ましい。攪拌時間是用いるジアルキルホスホノ酢酸により異なるが、通常10分から12時間の範囲である。このようにして得られたエステルは有機化合物の単離・精製において通常用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応溶液を緩衝液、塩化アンモニウム水溶液などにあけ、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテルなどのエーテル、酢酸エチルなどのエステルなどで抽出し、抽出液を濃縮して得られる濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどにより精製する。

#### 【0023】

本発明化合物は、後述する試験例の記載の通り、優れた抗腫瘍活性を示す。本発明の医薬は、該化合物を有効成分とする医薬、好ましくは抗腫瘍剤である。なお、本発明の医薬は、本発明の化合物を有効成分とすること以外は、通常よく知られた薬学的手法に基づいて、製剤化することができ、さらに投与方法および量を決定し、投与することができる。

本発明化合物を有効成分とする医薬を、治療あるいは予防を目的としてヒトに投与する場合は、経口投与、または非経口投与することができる。剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、溶剤等の経口投与剤、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等の非経口剤が挙げられる。また、本化合物はその有効量を、その剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、任意の処理を行い、医薬製剤とすることができる。例えば、注射剤の場合には、適当な担体とともに滅菌処理を行って製剤とする。本発明の医薬の投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、例えば、成人に経口で投与する場合、通常、0.1-100mg/kg/日、好ましくは、1-20mg/kg/日、非経口で投与する場合、通常、0.01-10mg/kg/日、好ましくは、0.1-2mg/kg/日

を投与するのが好ましい。これを1日1回あるいは数回に分割して投与することができる。

#### 【0024】

また、本発明化合物を試薬として使用する場合には、有機溶剤又は含水有機溶剤に溶解して用いることができる。例えば、本発明化合物を含有する本発明の試薬を各種培養細胞系へ直接投与すると癌細胞の成長を抑制することができる。なお、本発明の試薬は、本発明の化合物を含有すること以外は、通常よく知られた生化学的手法に基づいて、調製、使用することができる。使用可能な有機溶剤としては、例えばメタノールやジメチルスルホキシド等を挙げることができる。剤型としては、例えば、粉末などの固形剤、又は有機溶剤若しくは含水有機溶剤に溶解した液体剤などを挙げることができる。通常、上記の化合物を試薬として用いて癌細胞成長抑制作用を発揮させるための効果的な使用量は、培養液中の濃度として、0.1~100  $\mu\text{g/ml}$ であるが、適切な使用量は培養細胞系の種類や使用目的により異なり、適宜選択可能である。また、必要により上記範囲外の量を用いることができる。

#### 【0025】

##### 【実施例】

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0026】

##### 【実施例1】

以下、テトラヒドロピラン-2-オール（化合物2）を出発原料とする本発明の化合物1の合成法を説明する。合成経路は前記合成スキーム1に示したとおりである。

#### 【0027】

以下、合成スキーム1の各工程についてさらに詳細に記載する。

(E)-エチル7-ヒドロキシ-2-メチル-2-ヘプテナート(3) ((E)-Ethyl 7-hydroxy-2-methyl-2-heptenate(3))の合成

(エトキシカルボニルエチリデン)トリフェニルホスホラン (64.40g, 0.178mol

) のベンゼン溶液 (300ml) に、テトラヒドロピラン-2-オール (2) (14.03g, 0.138mol) を加えて、90℃で1.5時間還流する。その後、室温に戻し、溶媒を減圧留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:5) により分離精製し、エステル3 (25.15g, 0.135mol) を収率98%で得る。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 1.27$  (3H, t,  $J=7.2$  Hz),  $1.48-1.61$  (4H, m),  $1.82$  (3H, s),  $1.99$  (1H, bs),  $2.20$  (2H, q,  $J=7.3$  Hz),  $3.64$  (2H, t,  $J=6.3$  Hz),  $4.17$  (2H, q,  $J=7.2$  Hz),  $6.74$  (1H, dt,  $J=1.3, 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 12.3, 14.2, 24.7, 28.3, 32.2, 60.4, 62.4, 127.9, 141.9, 168.3$ ; IR (neat)  $3421, 2935, 1712, 1649, 1271, 1095$   $\text{cm}^{-1}$ , Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : C, 64.49; H, 9.74%. found C, 64.39; H, 9.75%.

#### 【0028】

(E)-エチル7-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-メチル-2-ヘプテナート (4) ((E)-Ethyl 7-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-methyl-2-heptenate(4)) の合成

エステル3 (13.91g, 0.0748mol) の塩化メチレン溶液 (300ml) に、DMF (ジメチルホルムアミド) を43ml、イミダゾール (7.6g, 0.112mol) を加えて、イミダゾールが完全に溶解するまで攪拌する。その後、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (13.5g, 0.0897mol) を加えて、20分攪拌する。攪拌後、緩衝溶液 (100ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。無水硫酸マグネシウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:1) により分離精製し、エステル4 (22.16g, 0.0739mol) を収率99%で得る。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 0.01$  (6H, s),  $0.86$  (9H, s),  $1.26$  (3H, t,  $J=7.1$  Hz),  $1.40-1.56$  (4H, m),  $1.79$  (3H, s),  $2.15$  (2H, q,  $J=7.1$  Hz),  $3.58$  (2H, t,  $J=6.0$  Hz),  $4.15$  (2H, q,  $J=7.1$  Hz),  $6.72$  (1H, dt,  $J=1.3, 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = -5.3, 12.3, 14.3, 18.3, 24.9, 25.7, 28.4, 32.4, 60.4, 62.8, 127.8, 1$

42.1, 168.3; IR (neat) 2952, 2931, 1712, 1651, 1255, 1101, 837, 775  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ : C, 63.95; H, 10.73%. found C, 63.72; H, 10.48%.

【0029】

(E)-7-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-メチルヘプト-2-エン-1-オール(5) ((E)-7-(tert-Butyldimethylsiloxy)-2-methylhept-2-en-1-ol(5)) の合成

エステル4 (15.84g, 0.0528mol) の塩化メチレン溶液 (200ml) に、0.95M水素化ジイソブチルアルミニウム-ヘキサン溶液 (139ml, 0.132mol) を  $0^\circ\text{C}$  で加えて、1時間攪拌する。攪拌後、メタノール (7ml, 0.160mol)、硫酸ナトリウム10水和物 (68.0g, 0.211mol) を加えて、30分室温で攪拌する。硫酸ナトリウム10水和物をクロロホルム (2l) を用いてろ過し、溶媒を減圧留去することにより、アルコール5 (13.60g, 0.0528mol) を収率100%で得る。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.02 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.32-1.43 (2H, m), 1.43-1.60 (2H, m), 1.63 (3H, s), 1.76 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 2.01 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.97 (2H, s), 5.38 (1H, dt  $J=0.8, 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -5.3, 13.7, 18.4, 25.7, 26.0, 27.2, 32.3, 63.1, 68.9, 126.3, 134.8; IR (neat) 3307, 2929, 2858, 1649, 1101, 837, 775  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS(FA B<sup>+</sup>) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$ : (M+H<sup>+</sup>), 259.2093. Found: m/z 259.2101.

【0030】

(E)-7-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-メチルヘプト-2-エナール(6) ((E)-7-(tert-Butyldimethylsiloxy)-2-methylhept-2-enal(6)) の合成

アルコール5 (13.6g) の塩化メチレン溶液 (53ml) に、トリエチルアミン (36.5ml) を加え、 $0^\circ\text{C}$  に冷却した後、 $\text{SO}_3 \cdot \text{ピリジン}$  (25 g) のジメチルスルホキシド溶液 (53ml) を  $0^\circ\text{C}$  で加えて、1.5時間攪拌する。攪拌後、緩衝溶液 (5ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残査をカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、アルデヒド6 (12.8g) を収率94%で得る。



$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.02 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.51-1.55 (4H, m), 1.70 (3H, s), 2.35 (2H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.54-3.65 (2H, m), 6.46 (1H, dt,  $J=1.3, 7.4$  Hz), 9.36 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.3, 9.2, 18.3, 24.8, 25.9, 28.7, 32.4, 62.7, 139.5, 154.6, 195.2; IR (neat) 2952, 2929, 1691, 1644, 1255, 1101, 837, 775  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS(FAB $^+$ ) Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$  : ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 257.1937. Found:  $m/z$  257.1932.

### 【0031】

(2E,4E)-tert-ブチル9-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-メチルノナ-2,4-ジエナート (7) ((2E,4E)-tert-Butyl 9-(tert-butyldimethylsiloxy)-4-methylnona-2,4-dienate (7)) の合成

水素化ナトリウム (155.2mg, 3.88mmol) の THF 溶液 (5ml) に、tert-ブチルジメチルホスホノアセタート (1.257g, 4.94mmol) の THF 溶液 (15ml) を 0℃ で加え、室温で 0.5 時間攪拌する。その後、アルデヒド6 (503.9mg, 1.97mmol) の THF 溶液 (5ml) を 0℃ で加え、室温で 0.5 時間攪拌する。攪拌後、緩衝溶液 (15ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。無水硫酸マグネシウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:10) により分離精製し、エステル7 (665.7mg, 1.88mmol) を収率 96% で得る。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.02 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.35-1.58 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.72 (3H, s), 2.18 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 5.68 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 5.85 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=15.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5.3, 12.2, 18.3, 25.4, 25.9, 28.0, 28.2, 32.4, 62.9, 79.9, 117.4, 132.8, 141.4, 148.6, 167.0; IR (neat) 2929, 2858, 1709, 1622, 1255, 1151, 1101, 835, 775  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ : M, 354.2590. Found:  $m/z$  354.2488.

### 【0032】

(3E, 5E)-tert-ブチル-(2R\*)-9-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-[(1S\*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチルノナ-3,5-ジエナート (8) ((3E, 5E)-tert-Butyl-(2R\*)-9-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-[(1S\*)-1-hydroxyethyl]-4-methylnona-3,5-dienate (8)) の合成

ジイソプロピルアミン (401.4mg, 3.96mmol) の THF 溶液 (6.5ml) に、HMPA (1.6ml) を加え、その後 1.53M ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (2.2ml, 3.37mmol) を 0℃ で加え、10 分撹拌する。その後、エステル 7 (665.7mg, 1.88mmol) の THF 溶液 (6ml) を -78℃ で加え、1.5 時間撹拌する。撹拌後、アセトアルデヒド (2ml, 35.8mmol) を加えて -78℃ で加え、3 時間撹拌する。撹拌後、緩衝溶液 (30ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残査を薄層クロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン = 1:30) により分離精製し、アルドール syn 体 8a (269.4mg, 0.677mmol)、アルドール anti 体 8b (449.1mg, 1.13mmol) を収率 96% で得る。

Syn-aldol 8a:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 0.02$  (6H, s),  $0.87$  (9H, s),  $1.12$  (3H, d,  $J=6.3$  Hz),  $1.42$  (9H, s),  $1.55-1.61$  (2H, m),  $1.77$  (3H, s),  $2.14$  (2H, q,  $J=7.0$  Hz),  $2.80$  (1H, d,  $J=3.0$  Hz),  $3.23$  (1H, dd,  $J=4.8, 10.0$  Hz),  $3.59$  (2H, t,  $J=6.3$  Hz),  $4.02-4.05$  (1H, m),  $5.47$  (1H, d,  $J=10.0$  Hz),  $5.65$  (1H, dt,  $J=15.6, 7.0$  Hz),  $6.1$  (1H, d,  $J=15.6$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 5.3, 13.2, 18.3, 19.9, 25.9, 28.0, 29.1, 32.5, 52.5, 62.5, 68.3, 81.4, 122.8, 129.3, 134.4, 138.5, 172.9$ ; IR (neat) 3456, 2954, 2929, 1725, 1706, 1255, 1153, 1103, 835, 775  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ : M, 398.2852. Found: m/z 398.2840.

Anti-aldol 8b:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 0.02$  (6H, s),  $0.8$  (9H, s),  $1.13$  (3H, d,  $J=6.3$  Hz),  $1.41$  (9H, s),  $1.53-1.60$  (2H, m),  $1.78$  (3H, s),  $2.13$  (2H, q,  $J=7.0$  Hz),  $2.69$  (1H, d,  $J=5.2$  Hz),  $3.24$  (1H, dd,  $J=7.8, 10.0$  Hz),  $3.59$  (2H, t,  $J=6.3$  Hz),  $3.93-3.98$  (1H, m),  $5.26$  (1H, d,  $J=10.0$  Hz),  $5.64$  (1H, dt

, J=15.6, 7.0 Hz), 6.05 (1H, d, 15.6Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5.3, 13.2, 18.3, 20.7, 25.9, 28.0, 29.1, 32.4, 53.9, 62.5, 69.2, 81.3, 123.9, 129.3, 134.4, 137.4, 172.9; IR (neat) 3446, 2954, 2931, 1730, 1709, 1255, 1155, 1101, 835, 775 cm<sup>-1</sup>; HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si: M, 398.2852. Found: m/z 398.286062.5, 69.2, 81.3, 123.9, 129.3, 134.4, 137.4, 172.9  
IR(neat)3446, 2954, 2931, 1730, 1709, 1255, 1155, 1101, 835, 775 cm<sup>-1</sup>  
HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si:M, 398.2852. Found:m/z398.2860

### 【0033】

(3E,5E)-tert-ブチル-9-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2-[(E)-エチリデン]-4-メチルノナ-3,5-ジエナート(9) ((3E,5E)-tert-Butyl-9-(tert-butyldimethylsiloxy)-2-[(E)-ethylidene]-4-methylnona-3,5-dienate(9)) の合成

アルドール8 (4.03g, 10.13mmol) の塩化メチレン溶液 (15ml) に、触媒量の DMA P (4-(ジメチルアミノ)ピリジン)、トリエチルアミン (4.6ml, 33.00mmol) を加えて、その後塩化スルホニル (2.30g, 20.20mmol) の塩化メチレン溶液 (20ml) を 0℃ で加えて、室温で 1 時間 攪拌する。攪拌後、緩衝溶液 (50ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。無水硫酸マグネシウムをろ過し、溶媒を減圧留去する。

得られたメシラートのメタノール溶液 (50ml) に、DABCO (5.67g, 50.65mmol) を加えて、100℃ で 120 時間 還流する。攪拌後、緩衝溶液 (50ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。無水硫酸マグネシウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残査を薄層クロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:3) により分離精製し、トリエン9 (3.31g, 8.71mmol) を収率 86%、(E:Z=15:1) で得る。

$^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.03 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.56-1.64 (2H, m), 1.60 (3H, d, J=0.7 Hz), 1.67 (3H, dd, J=1.0, 7.0 Hz), 2.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.61 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.68 (1H, dt, J=15.6, 7.0 Hz), 5.89

(1H, s), 6.18 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -5.3, 14.6, 15.7, 18.3, 26.0, 28.1, 29.1, 32.5, 62.6, 80.3, 122.7, 129.6, 132.4, 134.5, 137.5, 137.9, 166.8$ ; IR (neat) 2929, 2858, 1712, 1635, 1254, 1173, 1101, 837, 775  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ : M, 380.274. Found:  $m/z$  380.2727.

#### 【0034】

(3E,5E)-tert-ブチル [(2E)-エチリデン]-9-ヒドロキシ-4-メチルノナ-3,5-ジエナート (10) ((3E,5E)-tert-Butyl [(2E)-ethylidene]-9-hydroxy-4-methylnona-3,5-dienate(10)) の合成

トリエン9 (1.30g, 3.41mmol) に、1 M テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド-THF 溶液 (10.0ml, 10.0mmol) を 0℃ で加えて、室温で 3 時間攪拌する。攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液 (30ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残査をカラムクロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:5) により分離精製し、アルコール10 (893.6mg, 3.36mmol) を収率 99% で得る。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.45$  (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.65-1.71 (6H, m), 2.20 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.68 (1H, dt,  $J=15.5, 7.2\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, s), 6.20 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 14.5, 15.7, 28.1, 29.1, 32.3, 62.4, 80.3, 122.9, 129.1, 132.3, 134.7, 137.4, 138.0, 166.7$ ; IR (neat) 3440, 2978, 2933, 1709, 1633, 1367, 1254, 1171, 1134  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ : M, 266.1882. Found:  $m/z$  266.1880.

#### 【0035】

(3E,5E)-tert-ブチル [(2E)-エチリデン]-4-メチル-9-ホルミルオクタ-3,5-ジエナート (11) ((3E,5E)-tert-Butyl [(2E)-ethylidene]-4-methyl-9-formylocta-3,5-dienate (11)) の合成

アルコール10 (379.0mg, 1.42mmol) の塩化メチレン溶液 (10ml) に、トリエ

チルアミン (0.60ml, 4.30mmol) を加え、0℃に冷却した後、 $\text{SO}_3 \cdot \text{ピリジン}$  (452.1mg, 2.84mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (6ml) を 0℃で加えて、1.5時間攪拌する。攪拌後、緩衝溶液 (20ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残査をカラムクロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:10) により分離精製し、アルデヒド11 (376.5mg, 1.42mmol) を収率100%で得る。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.45 (9H, s), 1.59 (3H, d,  $J=1.0$  Hz), 1.66 (3H, dd,  $J=1.2, 7.4$  Hz), 2.45 (2H, q,  $J=7.4$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.65 (1H, dt,  $J=15.5, 6.5$  Hz), 5.92 (1H, s), 6.21 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 6.78 (1H, q,  $J=7.4$  Hz), 9.77 (1H, t,  $J=1.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14.5, 15.6, 28.1, 29.2, 31.4, 80.4, 123.8, 127.4, 132.2, 135.6, 137.0, 138.0, 166.7, 188.24; IR (neat) 2979, 1724, 1699, 1633, 1279, 1255, 1173, 1134  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ : M, 264.1725. Found:  $m/z$  264.1734.

#### 【0036】

(3E, 5E, 9E)-tert-ブチル-[(2E)-エチリデン]-4,10-ジメチル-11-オキシメトキシ-1-ウンデカ-3,5,9-トリエネジオエート (12) ((3E, 5E, 9E)-tert-Butyl-[(2E)-ethylidene]-4,10-dimethyl-11-oxomethoxy-1-undeca-3,5,9-trienedioate(12) ) の合成

Horner-Emmons (ホーナー-エモンズ) 試薬 (化合物19:2-(ジエトキシ-ホスホリル)-プロピオン酸メチルエステル (2-(diethoxy-phosphoryl)-propionic acid methyl ester) ) (3.37g, 15.05mmol) のDME溶液 (30ml) に、1.50Mブチルリチウム-ヘキサン溶液 (8.0ml, 12.0mmol) を0℃で加え、10分攪拌する。その後、アルデヒド11 (1.59g, 6.02mmol) のDME溶液 (15ml) を室温で加え、0.5時間攪拌する。攪拌後、緩衝溶液 (30ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。無水硫酸マグネシウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残査を薄層クロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:10) により分離精製し、エステル12 (

2.01g, 6.02mol) を収率 100% で得る。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =1.45 (9H, s), 1.60 (3H, d,  $J$ =0.8 Hz), 1.67 (3H, dd,  $J$ =1.1, 7.2 Hz), 1.82 (3H, s), 2.23-2.31 (4H, m), 3.71 (3H, s), 5.66 (1H, dt,  $J$ =15.5, 6.5 Hz), 5.92 (1H, s), 6.21 (1H, d,  $J$ =15.5 Hz), 6.73-6.81 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =12.5, 14.5, 15.7, 28.1, 28.7, 31.7, 51.7, 80.3, 123.3, 127.9, 128.4, 132.3, 135.0, 137.3, 138.0, 141.6, 166.6, 168.6; IR (neat) 2979, 2852, 1714, 1704, 1650, 1633, 1173, 1133  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ : M, 334.2144. Found:  $m/z$  334.2139; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ : C, 71.82; H, 9.04%. found C, 72.00; H, 8.64%.

#### 【0037】

(3E,5E,9E)-tert-ブチル-12-シアノ-[(2E)-エチリデン]-4,10-ジメチル-11-オキシドデカ-3,5,9-トリエノエート(13) ((3E,5E,9E)-tert-Butyl-12-cyano-[(2E)-ethylidene]-4,10-dimethyl-11-oxododeca-3,5,9-trienoate(13)) の合成

アセトニトリル (0.040ml, 0.767mmol) の THF 溶液 (2ml) に、1.52M ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (0.30ml, 0.456mmol) を -78℃ で加えて、1 時間攪拌する。攪拌後、エステル 12 (84.5mg, 0.253mmol) を -88℃ で加える。加えた直後、緩衝溶液 (15ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留した後、残渣を薄層クロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:10) により分離精製し、 $\beta$ -ケトニトリル 13 (72.5mg, 0.211mmol) を収率 84% で得る。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =1.45 (9H, s), 1.60 (3H, d,  $J$ =0.6 Hz), 1.67 (3H, dd,  $J$ =1.0, 7.1 Hz), 1.82 (3H, d,  $J$ =0.6 Hz), 2.31 (2H, q,  $J$ =7.2 Hz), 2.41 (2H, q,  $J$ =7.2 Hz), 3.75 (2H, s), 5.64 (1H, dt,  $J$ =15.6, 6.8 Hz), 5.92 (1H, s), 6.21 (1H, d,  $J$ =15.6 Hz), 6.74 (1H, dt,  $J$ =1.0, 7.2 Hz), 6.77 (1H, q,  $J$ =7.2 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =11.5, 14.5, 15.8, 28.1, 28.3, 29.2, 31.4, 80.43, 114.2, 123.9, 127.4, 132.1, 135.7, 136.3, 137.0, 138.2, 145.5, 166.5, 1

88.2; IR (neat) 2979, 2929, 2256, 1705, 1681, 1639, 1281, 1254, 1169, 1134  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ : M, 343.2147. Found:  $m/z$  343.2153; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ : C, 73.44; H, 8.51; N, 4.08%. found C, 73.53; H, 8.79; N, 4.08%.

#### 【0038】

(3E, 5E, 9E, 12E)-tert-ブチル-12-シアノ-[(2E)-エチリデン]-4, 10-ジメチル-11-オキソ-14-トリエチルシロキシペンタデカ-3, 5, 9, 12-テトラエノエート(14) ((3E, 5E, 9E, 12E)-tert-Butyl-12-cyano-[(2E)-ethylidene]-4, 10-dimethyl-11-oxo-14-triethylsiloxypentadeca-3, 5, 9, 12-tetraenoate(14)) の合成

$\beta$ -ケトニトリル13 (73.4mg, 0.214mmol) のベンゼン溶液 (1ml) に (S)-2-(トリエチルシロキシ) プロパナール、アンモニウム塩 (1.7mg, 0.0094mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。その後、フロリジルを用いたカラムクロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル: ヘキサン=1:3) により、アンモニウム塩を除去後、粗生成物を次の反応に用いる。

#### 【0039】

(3E, 5E, 9E)-tert-ブチル-11-[2-シアノ-3-(1-トリエチルシロキシエチル)オキシラニル]-[(2E)-エチリデン]-4, 10-ジメチル-11-オキソウンデカ-3, 5, 9-トリエナート(15) ((3E, 5E, 9E)-tert-Butyl-11-[2-cyano-3-(1-triethylsiloxyethyl)oxiranyl]-[(2E)-ethylidene]-4, 10-dimethyl-11-oxoundeca-3, 5, 9-trienate(15)) の合成

トリチルペルオキシド (0.591g, 2.14mmol) のTHF溶液 (5ml) に、1.49Mブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.15ml, 1.71mmol) を $-78^{\circ}\text{C}$ で加えて、1時間攪拌する。攪拌後、オレフィン14のTHF溶液 (5ml) を $-78^{\circ}\text{C}$ で加え、1時間攪拌する。緩衝溶液 (10ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留去する。粗生成物を次の反応に用いる。

#### 【0040】

(3E, 5E, 9E)-tert-ブチル-11-[2-シアノ-3-(1-ヒドロキシエチル)オキシラニル]-[(2E)-エチリデン]-4, 10-ジメチル-11-オキソウンデカ-3, 5, 9-トリエネート(16)

) ( (3E, 5E, 9E)-tert-Butyl-11-[2-cyano-3-(1-hydroxyethyl)oxiranyl] -[(2E)-ethylidene]-4,10-dimethyl-11-oxoundeca-3,5,9-trienate(16)) の合成

エポキシド15のアセトニトリル溶液 (8ml)、イオン交換水 (1ml)、ホウフッ化リチウム (0.400g, 4.27mmol) を加えて、4時間攪拌する。攪拌後、緩衝溶液 (20ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残渣を素早く、荒いカラムクロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:5) により過剰のトリチルペルオキシドを除去し、すぐ次の反応に用いる。

#### 【0041】

(3E, 5E, 9E)-tert-ブチル-11-[2-カルバモイル-3-(1-ヒドロキシエチル)オキシラニル] -[(2E)-エチリデン]-4,10-ジメチル-11-オキソペンタデカ-3,5,9-トリエノエート (18) ((3E, 5E, 9E)-tert-Butyl-11-[2-carbamoyl-3-(1-hydroxyethyl)oxiranyl] -[(2E)-ethylidene]-4,10-dimethyl-11-oxopentadeca-3,5,9-trienoate (18)) の合成

ヒドロキシニトリル16を薄層クロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で展開する。得られたラクトン17、およびヒドロキシアミド18の混合物のメタノール溶液 (1ml) に、アンモニア水 (0.25ml) を0℃で加え、20分攪拌する。緩衝溶液 (10ml) を用いてクエンチし、有機物をクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、薄層クロマトグラフィー (展開液酢酸エチル:ヘキサン=3:1) で分離精製し、ヒドロキシアミド18 (12.7mg, 0.0290mmol) を5段階で収率14%で得る。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 1.35 (3\text{H}, \text{d}, J=3.2\text{Hz}), 1.45 (3\text{H}, \text{s}), 1.59 (3\text{H}, \text{s}), 1.67 (3\text{H}, \text{d}, J=7.0\text{Hz}), 1.78 (3\text{H}, \text{s}), 2.31-2.37 (2\text{H}, \text{m}), 2.37-2.48 (2\text{H}, \text{m}), 3.14 (1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 3.68-3.75 (1\text{H}, \text{m}), 5.67 (1\text{H}, \text{dt}, J=15.5, 7.3\text{Hz}), 5.91 (1\text{H}, \text{s}), 6.22 (1\text{H}, \text{d}, J=15.5\text{Hz}), 6.41 (1\text{H}, \text{s}), 6.77 (1\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 7.08 (1\text{H}, \text{t}, J=6.7\text{Hz})$ :  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3) \delta = 11.3, 14.4, 15.6, 20.3, 28.1, 28.9, 31.3, 65.5, 65.5, 66.1, 80.6, 123.4, 127.8, 132.2, 135.0, 135.8, 1$



37.8, 138.2, 149.7, 166.8, 167.3, 192.9: IR (neat) 3419, 3323, 2979, 2931, 1709, 1668, 1633, 1597, 1435, 1254, 1169  $\text{cm}^{-1}$

【0042】

(3E, 5E, 9E)-tert-ブチル-2-エチリデン-11-(4-ヒドロキシ-4-メチル-2-オキソ-6-オキサ-3-アザ-ビスクロ[3.1.0]ヘクス-1-イル)-4,10-ジメチル-11-オキソウンデカ-3,5,9-トリエノエート(1) ((3E, 5E, 9E)-tert-Butyl-2-ethylidene-11-(4-hydroxy-4-methyl-2-oxo-6-oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-4,10-dimethyl-11-oxoundeca-3,5,9-trienoate(1)) の合成

ヒドロキシアミド18 (11.7mg, 0.0256mmol)の塩化メチレン溶液 (0.5ml) に、トリエチルアミン (72 $\mu$ l, 0.517mmol) を加え、0℃に冷却した後、 $\text{SO}_3 \cdot \text{ピリジン}$  (56.2mg, 0.353mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (0.3ml) を0℃で加えて、2時間攪拌する。攪拌後、緩衝溶液 (10ml) を用いてクエンチし、有機物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。無水硫酸ナトリウムをろ過し、溶媒を減圧留去した後、残査を薄層クロマトグラフィー (展開液 酢酸エチル:ヘキサン=3:1) により分離精製し、本発明化合物1 (5.2mg, 0.0121mmol) を収率48%で得る。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =1.48 (9H, s), 1.58 (3H, s), 1.61 (6H, s), 1.72 (3H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.86 (3H, s), 2.28-2.39 (3H, m), 2.25-2.58 (1H, m), 3.87 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 4.25 (1H, brs), 5.66 (1H, dt,  $J=7.3, 15.6\text{Hz}$ ), 5.87 (1H, s), 6.23 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, s), 6.78-6.85 (2H, m):  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =11.3, 14.3, 15.6, 22.4, 27.9, 28.1, 31.2, 62.2, 64.7, 81.5, 83.7, 122.8, 128.0, 131.8, 136.0, 136.4, 139.1, 139.4, 146.8, 167.8, 169.5, 189.7: IR(neat)3417, 2979, 2929, 1709, 1682, 1635, 1367, 1284, 1257, 1167, 1136  $\text{cm}^{-1}$ :  $[\alpha]_D^{26} +23$  (C=0.09, MeOH): HRMS Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ : M, 431.2308. Found: m/z 431.2297.

【0043】

本発明の化合物の活性を以下の方法に従って測定した。

【試験例】 本発明の化合物1の抗腫瘍活性

ヒト神経芽腫細胞SH-SY5Y細胞をDMEM培地（ダルベッコ改変イーグル培地）（5%牛胎仔血清を含む）で培養した。これに一連の希釈系列の本発明化合物1を添加し48時間、5% 二酸化炭素雰囲気下、37℃で培養した後、MTT（3-（4,5-ジメチル-チアゾール-2-イル）-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド）試薬を加えさらに2～4時間培養後、570nmの吸光度を測定し生存率を算出した。その結果、本発明の化合物1の50%増殖阻害濃度は0.4  $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

この結果は、本発明の化合物1が抗腫瘍剤として有効であることを示している。

#### 【0044】

#### 【発明の効果】

本発明の新規化合物は、抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤として優れている。

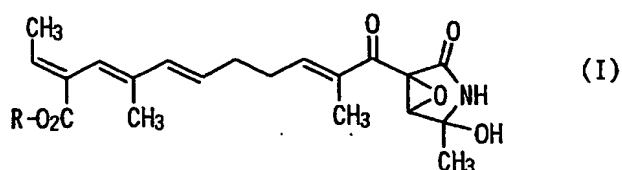
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗腫瘍活性を有する新規化合物、その製造方法、それを有効成分とする抗腫瘍剤の提供を課題とする。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化 1】



(式中、Rは、直鎖状、分岐鎖状、又は環状のアルキル基を表す。)で表される化合物、その製造方法、それを有効成分とする抗腫瘍剤。

【選択図】 なし

特願2002-166868

出願人履歴情報

識別番号

[000006792]

1. 変更年月日  
[変更理由]

住 所  
氏 名

1990年 8月28日

新規登録

埼玉県和光市広沢2番1号

理化学研究所